

**Family list**

21 family members for:

**JP4234839**

Derived from 17 applications.

- 1 HARNSTOFFDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG SOWIE DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGENHARNSTOFFDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG SOWIE DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN**  
Publication info: AT115558T T - 1994-12-15
- 2 Urea derivatives and salts thereof, pharmaceutical compositions containing the same, and methods for producing the same**  
Publication info: AU643759 B2 - 1993-11-25
- 3 UREA DERIVATIVES AND SALTS THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME, AND METHODS FOR PRODUCING THE SAME**  
Publication info: AU7276291 A - 1991-09-12
- 4 UREA DERIVATIVES AND SALTS THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME, AND METHODS FOR PRODUCING THE SAME**  
Publication info: CA2037669 A1 - 1991-09-13
- 5 UREA DERIVATIVES AND SALTS THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME, AND METHODS FOR PRODUCING SAME**  
Publication info: CN1024790C C - 1994-06-01  
CN1054766 A - 1991-09-25
- 6 Urea derivatives, their production, and pharmaceutical compositions containing them**  
Publication info: DE69105786D D1 - 1995-01-26
- 7 Urea derivatives, their production, and pharmaceutical compositions containing them**  
Publication info: DE69105786T T2 - 1995-04-27
- 8 Urea derivatives, their production, and pharmaceutical compositions containing them**  
Publication info: DK447116T T3 - 1995-05-15
- 9 Urea derivatives, their production, and pharmaceutical compositions containing them**  
Publication info: EP0447116 A1 - 1991-09-18  
EP0447116 B1 - 1994-12-14
- 10 Urea derivatives, their production, and pharmaceutical compositions containing them**  
Publication info: ES2068497T T3 - 1995-04-16
- 11 Urea derivatives, their production, and pharmaceutical compositions containing them**  
Publication info: FI911189 A - 1991-09-13  
FI911189D D0 - 1991-03-11
- 12 Urea derivatives, their production, and pharmaceutical compositions containing them**  
Publication info: GR3015149T T3 - 1995-05-31
- 13 PROCESS FOR PRODUCING UREA DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING SUCH COMPOUNDS AS ACTIVE INGREDIENT**  
Publication info: HU57712 A2 - 1991-12-30  
HU910784D D0 - 1991-09-30
- 14 UREA DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION, AND PHARMACEUTICALCOMPOSITIONS CONTAINING THEM**  
Publication info: IE910780 A1 - 1991-09-25
- 15 UREA DERIVATIVE OR SALT THEREOF**  
Publication info: JP4234839 A - 1992-08-24
- 16 Urea derivatives and salts thereof in method for inhibiting the ACAT**

✓ **enzyme**

Publication info: **US5258405 A** - 1993-11-02

**17 Urea derivatives and salts thereof**

✓ Publication info: **US5420348 A** - 1995-05-30

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-234839

(43) 公開日 平成4年(1992) 8月24日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 275/28		6917-4H		
A 6 1 K 31/17	A D N	8413-4C		
	A E D	8413-4C		
31/31	A B X	8413-4C		
C 0 7 C 275/30		6917-4H		

審査請求 未請求 請求項の数5(全 17 頁) 最終頁に続く

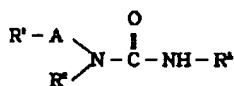
(21) 出願番号	特願平3-125667	(71) 出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22) 出願日	平成3年(1991) 3月11日	(72) 発明者	伊藤 徳樹 埼玉県浦和市大字大間木614 エンゼルハイム東浦和第2-503号
(31) 優先権主張番号	特願平2-60754	(72) 発明者	松田 光陽 茨城県つくば市春日2-35-2 エトワール春日403号
(32) 優先日	平2(1990) 3月12日	(72) 発明者	岩岡 清 茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ筑波303号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 長井 省三 (外1名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 尿素誘導体又はその塩

(57) 【要約】

【構成】 下記一般式 (I)

【化1】



〔式中R<sup>1</sup>は少なくとも11個以上の炭素原子による縮合炭素環式基を、R<sup>2</sup>はブリッジヘットを有していても良いシクロアルキル基を、同一又は異なった1つ又は複数のハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていても良いフェニル基あるいはテトラヒドロナフチル基を、そしてAは単結合又は炭素数1乃至6の直鎖若しくは分枝アルキン基を意味する。〕で示される尿素誘導体又はその塩

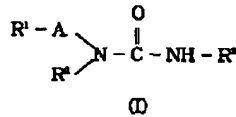
【効果】 A C A T 酵素を阻害することにより、コレステロールの吸収を抑制し、また異化排泄を促進するので、アテローム性動脈硬化等の血中コレステロールの関与する疾病の予防又は治療に有効である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(I)

【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>は少なくとも11個以上の炭素原子よりなる縮合炭素環式基を、R<sup>2</sup>はブリッジヘッドを有していても良いシクロアルキル基を、R<sup>3</sup>は同一又は異なった1つ又は複数のハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていても良いフェニル基あるいはテトラヒドロナフチル基を、そしてAは単結合又は炭素数1乃至6の直鎖若しくは分枝アルキレン基を意味する。〕で示される尿素誘導体又はその塩。

【請求項2】上記式(I)のR<sup>1</sup>がフルオレニル基である請求項1記載の尿素誘導体又はその塩。

【請求項3】上記式(I)のR<sup>1</sup>がフェナントレニル基である請求項1記載の尿素誘導体又はその塩。

【請求項4】上記式(I)のR<sup>1</sup>がフルオレニル基でありそしてR<sup>3</sup>が3つの低級アルキル基で置換されたフェニル基である請求項1記載の尿素誘導体又はその塩。

【請求項5】1-シクロヘプチル-1-(2-フルオレニルメチル)-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)ウレア又はその塩あるいは1-シクロヘプチル-1-(9-フェナントリニルメチル)-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)ウレア又はその塩。

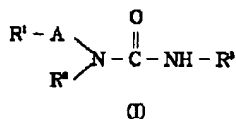
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬として有用な次の一般式(I)で表される尿素誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【化2】



【0003】(式中、R<sup>1</sup>は少なくとも11個以上の炭素原子よりなる縮合炭素環式基、R<sup>2</sup>はブリッジヘッドを有していても良いシクロアルキル基、R<sup>3</sup>はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていても良いフェニル基又はテトラヒドロナフチル基を、Aは単結合又は炭素数1乃至6の直鎖若しくは分枝アルキレン基を示す。以下同様)

【0004】

【従来の技術】血管系におけるコレステロールの沈着が冠動脈性心臓病を含む様々な病気の原因として挙げら

2

れる。このうち、アテローム性動脈硬化症は、中間及び大動脈壁の脂質、特にコレステロールエステルの蓄積及び肥厚に特色のある動脈硬化症の形態である。

【0005】近年、このコレステロールエステルの生成はアシル-CoA:コレステロール アシルトランスフェラーゼ(Acyl-CoA Cholesterol acyl-transferase (ACAT))により触媒されることが知られてきた。即ち、動脈壁におけるコレステロールエステルの過剰蓄積はACAT酵素の増加と関係している。従って、ACAT酵素の阻害は、コレステロールのエステル化速度を減じ、動脈壁におけるコレステロールエステルの多量蓄積に基づく粥状病変の形成及び発展を抑制することが期待される。

【0006】一方、食物中のコレステロールは遊離のコレステロールとして吸収され、ACAT酵素の作用によりエステル化されたのち、カイロミクロンの形で血液中に放出される。従ってACAT酵素の阻害は、食物中コレステロールの腸内からの吸収を抑制し、さらに腸内に放出されたコレステロールの再吸収をも抑制することが期待される。

【0007】英国特許出願公開第2 113 684号明細書(1983)は、ACAT酵素阻害活性を有する或る種の置換尿素およびチオ尿素からなる抗アテローム性動脈硬化症剤を開示している。また欧州出願公開第0 335 375号明細書(1989)も、ACAT酵素阻害能力を有する或る種の置換尿素からなる抗高脂血症及び抗アテローム性動脈硬化症剤を開示している。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、ACAT酵素阻害活性を有する新規な化合物の創製を目指し鋭意研究した結果、本発明を完成した。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明の目的は頭記一般式(I)で示される尿素誘導体又はその塩を提供することである。本発明の化合物は、上記に開示の化合物と構造を異にする新規化合物であり、後記の比較薬理実験結果によって明白に証明されているように、技術水準の化合物に比べて顕著に優れた薬理活性を有している。本発明の化合物(I)は、尿素誘導体がアルキレン基を介して又は介することなく直接に縮合炭素環に結合しているものである。

【0010】一般式(I)の定義において、「少なくとも11個以上の炭素原子よりなる縮合炭素環式基」としては、例えばフルオレニル基、アントラセニル基、ジヒドロアントラセニル基、フェナントレニル基、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニル基、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[+]インデニル基、1H-ベンズ[+]インデニル基、ジベンゾスベラニル基、as-イングセニル基、s-インダセニル

3

基、アセナフチレニル基、フェナレニル基、ヘプタレニル基、ピフェニレニル基等である。

【0011】また、「ブリッジヘッドを有していても良いシクロアルキル基」は、炭素数3乃至18個からなる環状アルキル基であって、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロドデシル基、シクロトリデシル基、シクロペンタデシル基、アダマンチル基、ノルボルニル基等を挙げることができる。特に好ましいものは炭素数6乃至10個のシクロアルキル基である。

【0012】「ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいフェニル基」のハロゲン原子としては、塩素原子、弗素原子、臭素原子、ヨウ素原子等があり、低級アルキル基としては、炭素数が1乃至5個の直鎖状又は分枝状のアルキル基であって、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基（アミル基）、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基等がまた、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基としては、上記の低級アルキル基の1又は2個で置換されたアミノ基等が挙げられる。

【0013】これらのハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基は、これらの同一又は異なるものがフェニル基に1個置換されていてもよいし、また複数個置換されていてもよい。このような置換フェニル基の例としては、2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、2, 6-ジエチルフェニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基、2, 4, 6-トリエチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、2, 6-ジイソプロピルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基等を挙げることができる。

【0014】一般式(I)で示される化合物は塩を形成することもでき、本発明には、化合物(I)の塩も含まれる。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の各種の有機酸との酸付加塩が挙げられる。

(製造法)

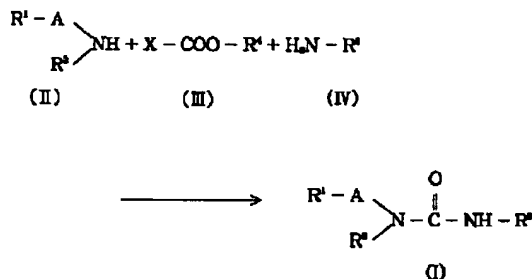
【0015】本発明により提供される化合物(I)は種々の方法により製造することができる。以下にその代表的な製造方法を例示する。

第1製法

【0016】

【化3】

4



【0017】(式中、Xはハロゲン原子を、R<sup>4</sup>はフェニル基又は低級アルキル基を示す。以下、同様)本発明の化合物(I)は一般式(I V)で示されるアミノ化合物に、一般式(I I I)で示される炭酸ハロゲン化合物を反応させカルバミン酸エステルとしたのち、更に、一般式(I I)で示される化合物を反応させることによって得ることができる。

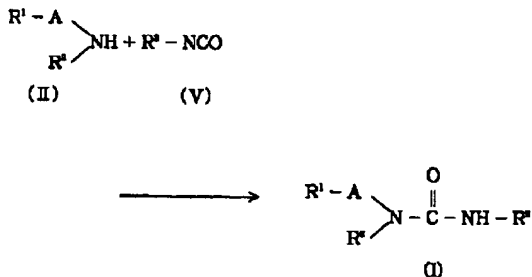
【0018】一般式(I I I)で示される炭酸ハロゲン化合物としては、例えばクロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸メチル、プロモ炭酸メチル、クロロ炭酸フェニル等である。また、反応を促進させるために炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリンの如き塩基の存在下に行なうのが有利な場合がある。

【0019】反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の不活性溶媒であればいずれでもよい。反応温度は、一般式(I V)で示されるアミノ化合物と炭酸ハロゲン化合物(I I I)との反応においては冷却下乃至室温下に、また、ここで得られたカルバミン酸エステルと化合物(I I)の反応においては室温下乃至加温下に設定される。

第2製法

【0020】

【化4】



【0021】本発明の化合物(I)は、一般式(I I)で示されるアミノ化合物と、一般式(V I)で示されるイソシアナート化合物とを反応させることにより得ることができる。一般式(V)で示されるイソシアナート化合物は一般式(I I)で示される化合物に対し通常等倍モルが用いられる。反応はN, N-ジメチルホルムアミ

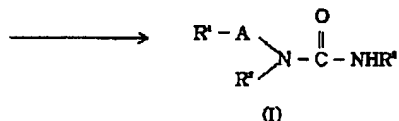
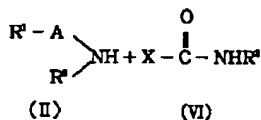
5

ド、ピリジン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、*n*-ヘキサン等の反応に不活性な溶媒中、室温下乃至加熱下に行われる。

## 第3製法

【0022】

【化5】



【0023】本発明の化合物(I)は一般式(II)で示されるアミノ化合物と一般式(VI)で示されるハロゲン化合物とを反応させることによっても得ることができる。反応は、一般式(II)で示されるアミノ化合物と通常等倍モルのハロゲン化合物(VI)とをN、N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、*n*-ヘキサン等の不活性溶媒中で反応させることにより行われる。反応温度は原料化合物や溶媒の種類により適宜調節されるが、通常、室温下乃至加熱下に設定される。

【0024】このようにして製造された本発明化合物(I)は遊離のままあるいはその塩として常法により造塩あるいは脱塩し単離精製される。単離、精製は、抽出、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

【0025】

【実施例】以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。実施例中、<sup>1</sup>H-NMRは水素核磁気共鳴スペクトルを、Massは質量分析値を、IRは赤外線吸収スペクトルを意味する。また、参考例を掲記し、実施例で用いられる出発物質の製法を具体的に説明する。

【0026】参考例 1

N-シクロヘプチル N-(2-フルオレニル)メチルアミン

2-ホルミルフルオレン2.27g(11.7mmol)及びシクロヘプチルアミン1.39g(12.3mmol)を120℃に14時間加熱した。放冷後、減圧下に留去し、残渣にエタノール(30ml)及び水素化ホウ素ナトリウム0.44g(11.7mmol)を加えて0.5時間攪拌した。水(100ml)を注ぎ、これをクロロホルムで抽出後(80ml×2回)、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残渣から希黄色固体3.15gを得た。

6

<sup>1</sup>H-NMR(δppm, 重クロロホルム中)

2.70(1H, m), 3.79(2H, s), 3.83(2H, s)

Mass m/z 291(M<sup>+</sup>) 同様に以下の化合物を合成した。

【0027】参考例 2

N-シクロヘプチル N-(9-フェナントレン)メチルアミン

<sup>1</sup>H-NMR(δppm, 重クロロホルム中)

2.84(1H, m), 4.23(2H, s), 8.65(2H, m)

【0028】参考例 3

N-シクロヘプチル N-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル)アミン

<sup>1</sup>H-NMR(δppm, 重クロロホルム中)

3.95(1H, m), 4.92(1H, m), 7.10(4H, m)

【0029】参考例 4

N-シクロヘプチル N-(2-フェナントレン)メチルアミン

2-メチルフェナントレン2.00g(10.4mmol)をN-ブロモスクシンイミド2.05g(11.5mmol)でブロム化後、これをシクロヘプチルアミン2.38g(21.0mmol)及び炭酸カリウム2.90g(21.0mmol)のジメチルホルムアミド20ml懸濁液に氷冷下で徐々に加えた。室温で16時間攪拌後、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、粘調液体2.11gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δppm, 重クロロホルム中)

2.83(2H, m), 4.02(2H, s), 8.68(2H, m)

同様に以下の化合物を合成した。

【0030】参考例 5

N-シクロヘプチル N-(1-フェナントレン)メチルアミン

<sup>1</sup>H-NMR(δppm, 重クロロホルム中)

2.83(1H, m), 4.20(2H, s), 8.62(2H, m)

Mass m/z 303(M<sup>+</sup>)

【0031】参考例 6

2-フルオレン酢酸シクロヘプチルアミド

2-フルオレン酢酸2.24gを50mlのジメチルホルムアミドに溶解し、攪拌しながら氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.0gさらにジシクロヘキシルカルボジイミド3.1gを加え室温下15分間かきまぜる。ついで氷冷下シクロヘプチルアミン1.7gを加えた後室温下8時間攪拌する。析出した固体を濾別した後濾液を減圧留去し、残留物をクロロホルム50mlにて抽出し1N-水酸化ナトリウム水で洗浄する。ついで

7

1 N-塩酸水、水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し固体の2-フルオレン酢酸シクロヘプチルアミド2.1 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)

3.61 (2H, s), 3.90 (2H, s)

【0032】参考例 7

2-シクロヘプチルアミノエチルフルオレン

2-シクロヘプチルカルバモイルメチルフルオレン1.

9 gを乾燥テトラヒドロフラン30 mlに溶解し、氷冷

下、ボラン-メチルスルフィド錯体1.8 mlを滴下後

4時間加熱還流した。次いで氷冷下メタノール0.72

mlを加え室温で30分攪拌後、再び氷冷下濃塩酸1.

8 mlを加え30分加熱還流した。反応液を氷冷し、析

出する固体を濾取しエーテルで洗った。得た固体をクロ

ロホルムに溶解し水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性

とし、クロロホルム層を乾燥後溶媒を減圧留去し2-シ

クロヘプチルアミノエチルフルオレン1.2 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)

2.88 (4H, s), 3.86 (2H, s)

【0033】参考例 8

N-シクロヘプチル N-(1-フルオレニル)メチルアミン

1-フルオレンカルボン酸シクロヘプチルアミド1.0

0 g (3.28 mmol)にボラン・THF錯体1M

THF溶液13 ml (13 mmol)を加え、60℃

に7.5時間加熱した。メタノール(0.4 ml)及び

濃塩酸(3 ml)を加えて0.5時間60℃に加熱後、

室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(50 ml)を加え

た。これをクロロホルムで抽出(80 ml×2回)後、

有機層を乾燥、濃縮した。残渣にエーテル(30 ml)

及び4N塩酸酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、析出

した白色固体を濾取した。これをクロロホルム(80 m

l)に溶解後、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗った

(80 ml×1回)。有機層を乾燥後、濃縮することにより、

希黄色固体0.90 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)

2.71 (1H, m), 3.84 (2H, s), 3.8

7 (2H, s)

Mass m/z 291 (M<sup>+</sup>)

同様に以下化合物を合成した。

【0034】参考例 9

N-シクロヘプチル N-(4-フルオレニル)メチルアミン

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)

2.86 (1H, m), 3.90 (2H, s), 4.2

0 (2H, s)

【0035】参考例 10

N-シクロヘプチル N-(2-ビフェニレニル)メチルアミン

8

2-ビフェニレンカルボン酸1.00 g (5.10 mmol)

および少量のDMFを塩化チオニル(10 ml)

中80℃に0.5時間加熱した。放冷後減圧下に留

去し、得られた残渣に塩化メチレン(30 ml)、次い

で氷冷下にシクロヘプチルアミン0.86 g (7.6 mmol)

とトリエチルアミン0.77 g (7.6 mmol)

の塩化メチレン(20 ml)溶液を徐々に加えた。

室温で1時間攪拌後、クロロホルム(50 ml)を

加え、水洗(50 ml)し、無水硫酸マグネシウム上で

乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで

精製し、白色固体としてアミド体1.39 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)

1.58 (10H, s), 4.10 (1H, m)

Mass m/z 291 (M<sup>+</sup>)

上記のアミド体2.85 gをボランテトラヒドロフラン

錯体の1M THF溶液(37 ml)中、65℃に8時間

加熱した。メタノール(1 ml)および濃塩酸(5 m

l)を加えて65℃に1時間加熱後、1N水酸化ナトリ

ウム水溶液(100 ml)を加えた。これをクロロホル

ムで抽出(160 ml×2)し、無水硫酸マグネシウム

上で乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカ

ラムで精製し、アミン体1.19 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)

2.88 (1H, m), 3.70 (2H, s)

【0036】参考例 11

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル-1-イル)-

1-フェニルカルバメート N-(5, 6, 7,

8-テトラヒドロナフチル-1-イル)アミン7.36

g (50 mmol)およびトリエチルアミン6.07

g (60 mmol)のトルエン(100 ml)溶液

に、氷冷下塩化ギ酸フェニル7.83 g (50 mmol)

のトルエン(20 ml)溶液を徐々に加えた。室温

で1時間攪拌後、酢酸エチル(100 ml)を加え、こ

れを水洗(100 ml)後、無水硫酸マグネシウム上で

乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサンで洗い、

白色固体を濾取することにより、カルバメート体8.08

gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)

1.90 (4H, m), 2.70 (4H, m), 7.6

4 (1H, d)

Mass m/z 267 (M<sup>+</sup>)

【0037】参考例 12

N-シクロヘプチル N-[1-(2-フルオレニル)エチル]アミン

2-アセチルフルオレン4.17 g (20 mmol)

とシクロヘプチルアミン2.38 g (21 mmol)

を130℃に14時間加熱した。減圧下に留去して得ら

れた残渣に、エタノール(20 ml)、水素化ホウ素ナ

トリウム0.76 g (20 mmol)を加えて、室温

で1晩攪拌した。水(100 ml)を加えた後、クロロ

ホルムでこれを抽出(80ml×2)した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製することにより、アミン体1.58gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)

2.52 (1H, m), 3.76 (2H, s)

同様に以下化合物を合成した。

【0038】参考例 13

N-(エキソ-2-ノルボルニル) N-(9-フェナントレニル) メチルアミン <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)

2.28 (2H, m), 2.77 (1H, m), 4.20 (2H, m)

Mass m/z 301 (M<sup>+</sup>)

【0039】実施例 1

1-シクロヘプチル-1-[(2-フルオレニル)メチル]

測定値 C: 82.47%

理論値 C: 82.26%

以下、同様に以下化合物を得た。

【0040】実施例 2

1-シクロヘプチル-1-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル)-3-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) ウレア

IR (cm<sup>-1</sup>, KBr 錠) 1640, 1520, 1450, 1120

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)

4.43 (1H, m), 4.70 (1H, m), 6.67 (2H, m)

測定値 C: 73.07%

F: 11.97%

理論値 C: 73.09%

F: 11.96%

【0042】実施例 4

1-シクロヘプチル-1-(9-フルオレニル)-3-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) ウレア

IR (cm<sup>-1</sup>, KBr 錠) 1650, 1520, 1460, 1120

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)

4.62 (1H, m), 4.77 (1H, m), 6.42 (2H, m)

Mass (FAB) m/z 451 (M<sup>+</sup> + 1)

【0043】実施例 5

1-シクロヘプチル-1-[(2-フルオレニル)メチル]-3-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) ウレア

IR (cm<sup>-1</sup>, KBr 錠) 1640, 1520, 1450, 1120

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)

3.85 (2H, s), 4.35 (1H, m),

4.55 (2H, s), 6.54 (2H, m)

\*ル]-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) ウレア  
参考例1のN-シクロヘプチル N-(2-フルオレニル) メチルアミン980mg (3.36mmol) 及びN-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-O-フェニルカルバメート820mg (3.2mmol) をトルエン(10ml) 中15時間加熱還流した。反応混合物をトルエン(50ml) で希釈後、これを1N水酸化ナトリウム水溶液で洗った(50ml×2回)。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣から白色固体940mgを得た。

融点 124~126℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)

1.96 (6H, s), 3.89 (2H, s),

4.58 (2H, s), 6.76 (2H, s)

元素分析値 (C<sub>21</sub> H<sub>25</sub> N<sub>2</sub> Oとして)

H: 8.08% N: 6.16%

H: 8.02% N: 6.19%

※Mass (FAB) m/z 431 (M<sup>+</sup> + 1)

20 【0041】実施例 3

1-シクロヘプチル-1-[(9-アントラセニル)メチル]-3-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) ウレア

融点 175~177℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)

3.21 (1H, m), 5.67 (2H, s), 8.48 (1H, s)

※ 元素分析値 (C<sub>29</sub> H<sub>27</sub> N<sub>2</sub> OF<sub>3</sub>として)

H: 5.81% N: 5.83%

H: 5.71% N: 5.88%

Mass (FAB) m/z 465 (M<sup>+</sup> + 1)

【0044】実施例 6

1-シクロヘプチル-1-[(9-フェナントレニル)メチル]-3-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) ウレア

IR (cm<sup>-1</sup>, KBr 錠) 1640, 1520, 1450, 1120

40 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)

4.50 (1H, m), 4.85 (2H, d),

6.51 (2H, m), 8.60 (2H, m)

Mass (FAB) m/z 477 (M<sup>+</sup> + 1)

【0045】実施例 7

1-シクロヘプチル-1-[(9-フェナントレニル)メチル]-3-(4-プロピルフェニル) ウレア

IR (cm<sup>-1</sup>, KBr 錠) 1650, 1520, 1250, 750

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)

50 0.83 (3H, t), 2.42 (2H, t),

11

4. 48 (1H, m), 4. 88 (2H, s)  
 Mass (FAB) m/z 465 (M<sup>+</sup> + 1)  
 【0046】実施例 8  
 1-シクロヘプチル-1-[(2-フルオレニル)メチル]-3-(4-t-ブチルフェニル)ウレア  
 IR (cm<sup>-1</sup>, KBr 錠) 1660, 1540, 1450, 1330

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)  
 1. 23 (9H, s), 3. 90 (2H, s), 4. 54 (2H, s)

Mass (FAB) m/z 467 (M<sup>+</sup> + 1)

【0047】実施例 9  
 1-シクロヘプチル-1-[(2-フルオレニル)メチル]-3-(2, 6-ジメチルフェニル)ウレア  
 IR (cm<sup>-1</sup>, KBr 錠) 1650, 1510, 1470, 760

測定値	C: 82. 51%
理論値	C: 82. 72%

【0049】実施例 11  
 1-シクロヘプチル-1-[(2-フルオレニル)メチル]-3-(2, 6-ジエチルフェニル)ウレア  
 融点 134~135℃

測定値	C: 82. 35%
理論値	C: 82. 36%

【0050】実施例 12  
 1-シクロヘプチル-1-[(2-フルオレニル)メチル]-3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレア  
 IR (cm<sup>-1</sup>, KBr 錠) 1650, 1500, 1470, 1240

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)  
 2. 98 (2H, m), 4. 00 (2H, s), 4. 70 (2H, s)

Mass (FAB) m/z 495 (M + 1)

【0051】実施例 13  
 1-シクロヘプチル-1-[(2-フェナントレニル)メチル]-3-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)ウレア  
 IR (cm<sup>-1</sup>, KBr 錠) 1640, 1520, 1120, 750

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)  
 4. 43 (1H, m), 4. 74 (2H, s), 6. 58 (2H, m)

Mass (FAB) m/z 477 (M<sup>+</sup> + 1)

【0052】実施例 14

測定値	C: 82. 54%
理論値	C: 82. 72%

【0054】実施例 16  
 1-シクロヘプチル-1-[(1-フェナントレニル)メチル]-3-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)ウレア

12

\*<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)  
 2. 00 (6H, s), 3. 90 (2H, s),  
 4. 60 (2H, s), 6. 95 (3H, s)  
 元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>Oとして) 測定値  
 C: 82. 18% H: 7. 94% N: 6. 22%  
 理論値 C: 82. 15% H: 7. 81%  
 N: 6. 39%

【0048】実施例 10

1-シクロヘプチル-1-[(9-フェナントレニル)メチル]-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ウレア

融点 108~110℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)  
 2. 06 (6H, s), 4. 60 (1H, m),  
 5. 00 (2H, s), 6. 76 (2H, s)

元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

H: 8. 02%	N: 5. 93%
H: 7. 81%	N: 6. 03%

※<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)

1. 09 (6H, t), 2. 50 (4H, q),  
 4. 00 (2H, s), 4. 69 (2H, s)

元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

H: 8. 21%	N: 5. 90%
H: 8. 21%	N: 6. 00%

★1-シクロヘプチル-1-[(2-フェナントレニル)メチル]-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ウレア

融点 120~122℃

IR (cm<sup>-1</sup>, KBr 錠) 1630, 1510, 1260, 810

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)  
 1. 94 (6H, s), 4. 70 (2H, s), 6. 72 (2H, s)

Mass (FAB) m/z 465 (M<sup>+</sup> + 1)

【0053】実施例 15

1-シクロヘプチル-1-[(1-フェナントレニル)メチル]-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ウレア

融点 163~165℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)  
 2. 06 (6H, s), 5. 05 (2H, s), 6. 77 (2H, s)

元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

H: 7. 97%	N: 5. 86%
H: 7. 81%	N: 6. 03%

IR (cm<sup>-1</sup>, KBr 錠) 1650, 1520, 1120, 750

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, 重クロロホルム中)

4. 44 (1H, m), 5. 05 (2H, s), 6. 6

13

14

2 (2H, m)  
 Mass (FAB) m/z 477 ( $M^+ + 1$ )  
 【0055】実施例 17  
 1-シクロヘプチル-1-[(1-フルオレニル)メチル]-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ウレア \*

測定値 C: 82.01%  
 理論値 C: 82.26%

【0056】実施例 18  
 1-シクロヘプチル-1-[(4-フルオレニル)メチル]-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ウレア  
 融点 133~136℃

測定値 C: 82.02%  
 理論値 C: 82.26%

【0057】実施例 19  
 1-シクロヘプチル-1-[(2-フルオレニル)エチル]-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ウレア  
 IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr 錠) 2936, 1632, 1494

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)  
 2.12 (6H, s), 2.22 (3H, s),  
 3.00 (2H, t), 3.52 (2H, t),  
 3.84 (2H, s)

Mass (FAB) m/z 467 ( $M^+ + 1$ )  
 【0058】実施例 20  
 1-シクロヘプチル-1-[(2-フルオレニル)エチル]-3-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)ウレア  
 IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr 錠) 1638, 1522, 1452, 1120, 1044

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)  
 3.00 (2H, t), 3.52 (2H, t), 3.84 (2H, s)

Mass (FAB) m/z 479 ( $M^+ + 1$ )  
 【0059】実施例 21  
 1-シクロヘプチル-1-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル)-3-[p-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル]ウレア・一塩酸塩

N-シクロヘプチル-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル)アミン0.80g (3.1mmol)と4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニルイソシアナート0.50g (3.1mmol)をジクロロメタン(10ml)中、室温で18時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムで精製して得られたアミン体をエーテル中塩酸で処理することにより、上記の塩酸塩0.72gを得た。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr 錠) 1660, 1520, 1320

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)  
 3.13 (6H, s), 4.40 (1H, m),

\*融点 183~184℃  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)  
 2.00 (6H, s), 3.83 (2H, s), 4.58 (2H, s)  
 元素分析値 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$ として)  
 H: 8.06% N: 6.25%  
 H: 8.02% N: 6.19%

※ $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)  
 2.04 (6H, s), 3.95 (2H, s), 4.97 (2H, s)

※ 元素分析値 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$ として)

H: 8.14% N: 5.94%  
 H: 8.02% N: 6.19%

7.2~7.5 (8H, m)  
 Mass (FAB) m/z 421 ( $M^+ + 1$ )

【0060】実施例 22  
 1-シクロヘプチル-1-[(2-ビフェニレニル)メチル]-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ウレア

20 N-シクロヘプチル N-(2-ビフェニレニル)メチルアミン1.10g (3.96mmol)およびN-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-O-フェニルカルバメート0.77g (3.00mmol)をトルエン(10ml)中24時間加熱還流した。トルエン(50ml)を加え、これを1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml×2)で洗った。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製することにより、ウレア体0.83gを得た。

融点 123~124℃  
 30 IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr 錠) 1630, 1510, 740

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)  
 2.05 (6H, s), 2.20 (3H, s), 4.24 (2H, s)

Mass (FAB) m/z 439 ( $M^+ + 1$ )  
 同様に以下化合物を合成した。

【0061】実施例 23  
 1-シクロヘプチル-1-[1-(2-フルオレニル)エチル]-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ウレア

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr 錠) 1650, 1500, 1240, 740

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)  
 2.03 (6H, s), 3.88 (2H, s)

Mass (FAB) m/z 467 ( $M^+ + 1$ )  
 【0062】実施例 24

1-(エキソ-2-ノルボルニル)-1-[(9-フェナントレニル)メチル]-3-[1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル)]ウレア

50 IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr 錠) 1650, 1530, 1

230, 750

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, 重クロロホルム中)

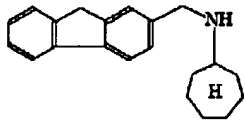
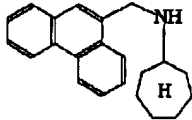
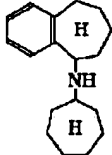
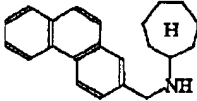
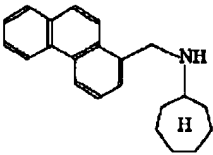
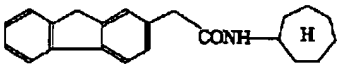
2.60 (2H, m), 5.14 (2H, s)

Mass (FAB)  $m/z$  475 ( $M^+ + 1$ )

\*以下表1~7に, 上記参考例及び実施例で得られた化合物の化学構造式を示す。

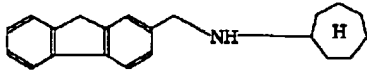
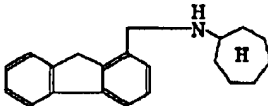
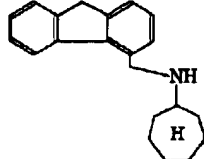
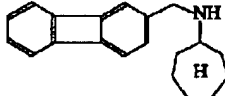
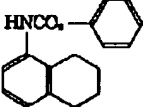
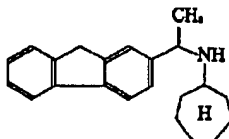
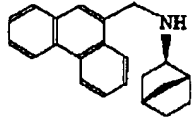
【0063】

\* 【表1】

参考例 番号	化 学 構 造 式
1	
2	
3	
4	
5	
6	

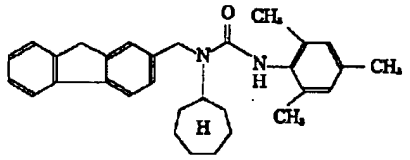
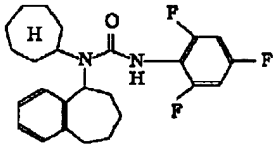
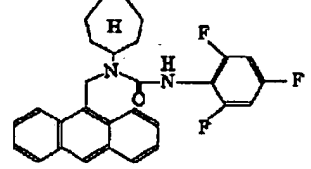
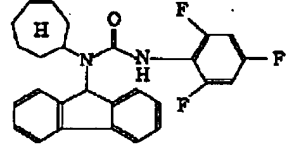
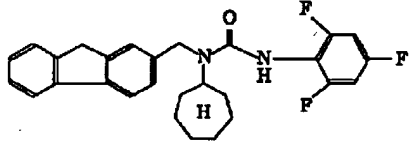
【0064】

【表2】

参考例 番号	化 学 構 造 式
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

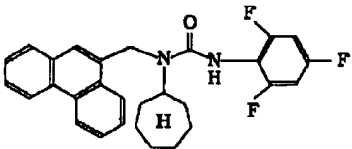
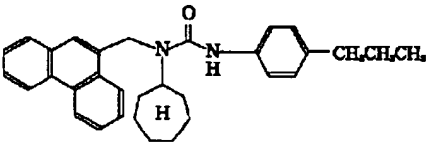
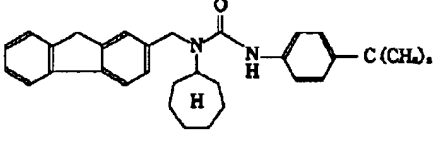
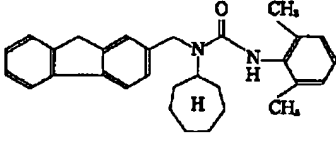
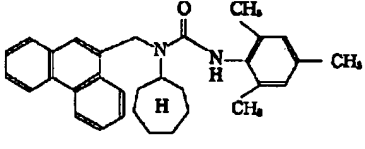
【0065】

【表3】

実施例 番号	化 学 構 造 式
1	
2	
3	
4	
5	

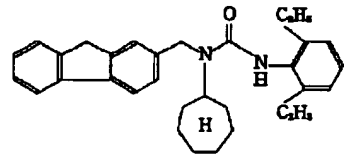
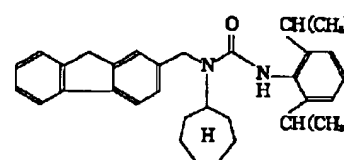
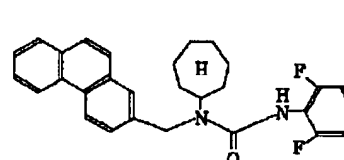
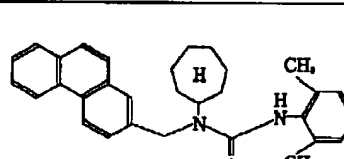
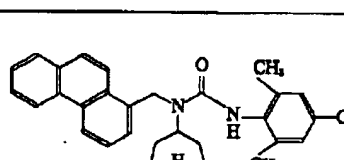
【0066】

【表4】

実施例 番号	化 学 構 造 式
6	
7	
8	
9	
10	

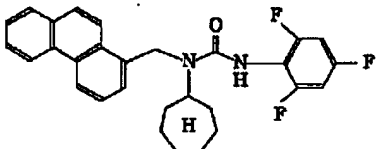
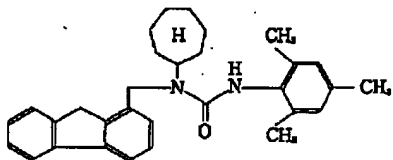
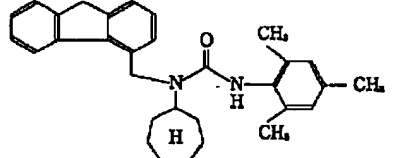
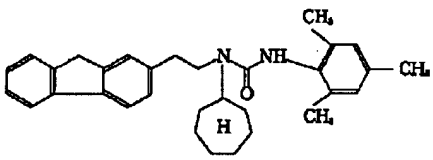
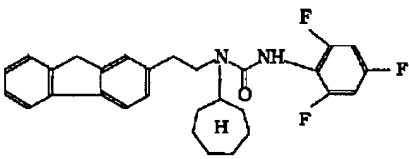
【0067】

【表5】

実施例 番 号	化 学 構 造 式
11	
12	
13	
14	
15	

【0068】

【表6】

実施例 番号	化 学 構 造 式
16	
17	
18	
19	
20	

【0069】

【表7】

参考例 番号	化 学 構 造 式
21	
22	
23	
24	

## 【0070】

【発明の効果】本発明化合物(I)又はその塩は、ACAT酵素を阻害することにより血管内においては、動脈壁平滑筋細胞へのコレステロールエステルの蓄積を抑制する。また、コレステロールの腸管からの吸収を抑制し、肝臓内におけるコレステロールの異化排泄を促進することにより血中コレステロールの低下のみならず、動脈壁におけるコレステロールエステルの蓄積及び貯蔵を減少させ、アテローム性動脈硬化病変の形成又は発展を抑制する。このような作用は既存の脂質低下剤には見られない。また、本発明化合物(I)又はその塩は、動物実験によれば、優れた血液中総コレステロール並びに低比重リポ蛋白(LDL)の低下作用を有しており、脂質低下作用と同時に動脈硬化症の関連する諸疾患、例えば、脳梗塞、一過性虚血発作、狭心症、末梢性血栓および閉塞等の予防、治療に有用である。

【0071】本発明化合物の効果は、次のようにして確認されたものである。

## 1) ACAT酵素阻害活性

実験例 ウサギ肝ミクロソームのアシル-CoA;コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)活性に対する阻害作用

家兎肝ミクロソームをHeider<sup>1)</sup>の方法に従って調整し、酵素画分とする。0.154Mリン酸緩衝液(pH7.4)、2mMジチオスレイトール36μM牛血清アルブミン、10-100μgミクロソーム画分に、Suckling<sup>2)</sup>の方法に従って調整したリポソームを20%v/vとなるように加える。これに各濃度検体化合物のジメチルスルフォキシド溶液を2%v/vで加え、37℃、5分間加温する。次いで1-<sup>14</sup>C-オレオイルCoAを含む、36μMオレオイルCoAを加え、37℃、10分間加温した後、クロロホルム/メタノール(=2/1)添加して反応を停止する。攪拌後クロロホルム層に抽出されるコレステロールオリエイトを薄層クロマトグラフィーにて分離後、放射活性を測定しACAT活性とした。得られた結果を表8に示す。

## 【0072】

50 【表8】

化 合 物	A C A T 酵 素 阻 害 活 性 値 ( $IC_{50}$ ; 単位 M)
本 発 明 実 施 例 1	$7.3 \times 10^{-6}$
本 発 明 実 施 例 10	$6.1 \times 10^{-6}$

【0073】1) J. G. Heider et. al. J. of Lipid Res. Vol. 24. 1127-34 (1983)

2) K. E. Suckling et. al. FEBS Letters. Vol. 151, No. 1 111~116, (1983)

【0074】ii) 脂質低下作用: 生後5週令のSprague-Dawley (Sprague-Dewley) の雄性ラットにコレステロール1.5%と胆汁酸0.5%含有食餌を7日間与え、最後の5日間、メチルセルロース0.5%水溶液に懸濁させた本発明化合物(I)を1日1回経口ゾンデによって投与し、最終投与2時間後にエーテル麻酔下採血し、血清の総コレステロール及びHD \*

\*L-コレステロールの量を測定した。コレステロールの測定は、シーデル, J等; ジャーナルオブ クリニカル ケミストリー アンド クリニカル バイオケミストリー第19巻 838頁 1981年 (Siedel, J., et al.; Clin. Chem. Clin. Biochem. 19 838 (1981)) に記載されている方法で、またHDL-コレステロールの測定はリビッド第11巻628頁1976年 (Ishikawa, T. T., et al., Lipids 11 628 (1976)) に記載されている方法で行なった。得られた結果を表9に示す。

【0075】

【表9】

化 合 物	血液中の総コレステロール低下作用 ( $ED_{50}$ ; 単位 mg/kg)
本 発 明 実 施 例 1	3.8
本 発 明 実 施 例 10	1.7
GB-A-2 113 684 実 施 例 2 1 2	249
EP-A-0 335 375 実 施 例 1	514

【0076】本発明化合物(I)又はその塩を主成分として含有する薬剤組成分は、当分野において通常用いられている製剤用担体、賦形剤等を用いて、通常使用されている方法によって調整することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤等による

非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり50~500mg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。

#### 【手続補正書】

【提出日】平成3年6月11日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項5

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項5】 1-シクロヘプチル-1-(2-フルオレニルメチル)-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニ

ル) ウレア又はその塩 あるいは1-シクロヘプチル-1-(9-フェナントリニルメチル)-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) ウレア又はその塩。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

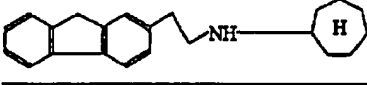
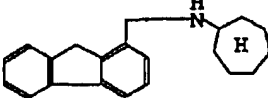
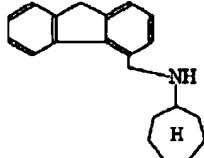
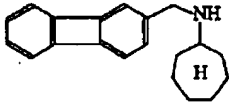
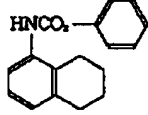
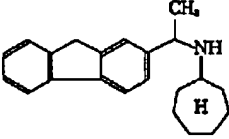
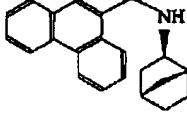
【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

【補正内容】

【0064】

【表2】

参考例 番号	化 学 構 造 式
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C 0 7 C 275/40

// C 1 2 N 9/99

識別記号

庁内整理番号

6917-4H

F I

技術表示箇所

(72)発明者 飯泉 祐一

茨城県つくば市春日2-35-2 エトワー

ル春日406号

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**